새로이 진단된 간질환자에서 조니사마이드(Zonisamide)와 카바마제핀(Carbamazepine) 단독약물요법의 비교 : 이중맹검 다기관 임상연구

Double-Blind, Randomized, Comparative Clinical Trial of Zonisamide and Carbamazepine as Initial Monotherapy in Newly Diagnosed Epilepsy

한국 조니사마이드 연구회
Korean Zonisamide Study Group(KZSG)

ABSTRACT

Purpose and background : Zonisamide (ZNS) is a broad-spectrum antiepileptic drug (AED) effective as an adjunctive therapy for medically intractable epilepsies. Past clinical experiences of ZNS in Korea have indicated that ZNS was a safe and effective antiepileptic drug, which raised a possibility of its clinical usefulness as initial montherapy. Korean Zonisamide Study Group was organized to conduct a double-blind multicenter comparative clinical trial of ZNS and carbamazepine (CBZ) monotherapy in newly diagnosed epileptic patients. ***Methods*** : Newly diagnosed epileptic patients fulfilling the inclusion criteria were randomized into ZNS and CBZ groups. The protocol consisted of 4 weeks of dose-escalation phase and follow-up phase of variable periods. The drugs were administered by double-dummy method. The initial target dose was either ZNS 300 mg/day or CBZ 600 mg/day. If seizures recurred at the initial target dose, the study drugs were increased by 1 tab at 4-week interval up to the maximum dose of 6 tabs/day or until clinically tolerable. The study end point was 24-week seizure remission. ***Results*** : Among 171 patients recruited to the study, 16 patients were excluded due to non-drug related causes and remaining 155 patients entered the dose-escalation phase (ZNS=73, CBZ=82). The 24-week terminal remission rate was 69.9% in ZNS group compared with 75.6% in CBZ group (p=0.9). The time interval to the first seizure recurrence was 40.9±31.7 days in ZNS group (n=13) and 47.8±30.8 days in CBZ group (p=0.75). The incidence of adverse events (AEs) was 67.1% in ZNS group and 53.7% in CBZ group (p=0.088). AEs precipitated early drug withdrawal in 11 patients of each groups. The profiles of AE were quite different between the two drugs with anorexia, dizziness, and G-I discomfort being most common in ZNS group compared with dizziness, somnolence, and skin rash in CBZ group. Also AEs were more frequent during follow-up phase in ZNS group than CBZ-group (p=0.006). ***Conclusion*** : ZNS and CBZ monotherapies were equally effective and safe. However, the profiles of AE were quite different between the two drugs and AEs precipitated by ZNS seemed lasting longer than that of CBZ. **(J Korean Epilep Soc 3 : 50-57, 1999)**

KEY WORDS : Zonisamide · Carbamazepine · Monotherapy · Intention-to-treat analysis.

새로운 항경련제의 개발은 1970년대에 소개된 카바마제핀(carbamazepine : 이하CBZ)과 발프로익산(valproic acid : 이하 VPA)을 마지막으로 오랜 동면기에 들어섰으나, 1989년에 소개된 비가바트린(vigabatrin : 이하 VG)과 조니사 마이드(zonisamide : 이하 ZNS)를 시작으로하여 현재까지 훼바메이트(felbamate : 이하 FBM), 라모트리진(lamotrigine : 이하 LTG), 가바펜틴(gabapentine : 이하 GBP), 옥스카바제핀(oxcarbazepine : 이하 OXC), 토피라메이트(topiramate : 이하 TPM), 티아가바인(tiagabine : 이하 TG)등의 여러 약제들이 개발되었으며 이미 한국에서도 VG, ZNS, LTG, OXC, TPM, GBP 등 6종의 새로운 항경련제들이 실제 임상에서 널리 사용되고 있는 새로운 항경련제의 시대가 도래되었다.

새로운 항경련제들은 기존의 항경련제들에 비해 약물력학적 특성(pharmacokinetic characteristics)이나 안전성에 있어서는 우수하다고 인정받고 있으나, 효과가 더 우

연세대학교 의과대학 신경과학교실
Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea
교신저자 : 이병인, 120-752 서울 서대문구 신촌동 134번지
TEL : (02) 361-5460 · FAX : (02) 393-0705

수한 것으로 판명된 약제들은 아직 알려져 있지 않다.[1)2)] 실제로 새로운 항경련제들에 대한 대부분의 임상연구들은 약제의 판매승인을 위해 이루어 진 것으로서 이미 기존의 약제들을 복용하고있는 난치성 간질환자들을 대상으로 시험약제의 병용투여효과를 위약(placebo)과 비교하여 시험약제의 항경련효과와 안전성을 입증하는 데에 목적을 두고 있었기 때문에 서로 다른 약제들간의 적응증, 효과 및 부작용에 대한 비교평가는 아직 이루어지지 않은 상태라고 할 수 있다. 이러한 이유로서 임상가들은 환자를 위한 최선의 약제를 선택하는 과정에서 상당한 혼란을 느끼고 있는 것이 현실인데 이를 슬기롭게 해결하기 위해서는 약제의 발매허가가 이루어진 이후에도 서로 다른 약제들간의 비교연구들이 과학적인 방법으로 꾸준히 시행되어야 할 필요성이 있다.

ZNS는 새로운 항경련제로서 1989년 일본에서 처음 발매허가를 획득한 sulfonamide기를 함유하고 있는 benzisoxazole유도체(1,2-benzisoxazole-3-methanesulfonamide)이다.[3)] ZNS의 작용기전은 sodium channel과[4)] T-type 칼슘통로에 대한 억제작용으로[5)] 이해되고 있으며 VPA와 유사하게 여러 동물모델에서 발작의 전파(propagation of seizures)와 발작의 생성억제(suppression of epileptogenic activity)를 일으키는 것으로 알려져 있다.[6)] 임상연구들의 결과도 ZNS의 효과가 부분성발작뿐만 아니라, 근간대성 경련,[7)] 대발작 및 긴장성 경련등의 여러가지 유형의 발작에서 효과가 우수한 것으로 보고되므로서 ZNS는 VPA와 같이 광범위한 항경련효과를 가진 약제로 간주되고 있다.[3)]

현재까지 보고된 ZNS에 대한 대표적인 임상연구들은 미국과 유럽에서 각각 실시된 난치성 부분간질환자들을 대상으로한 ZNS의 병용투여효과를 위약과 비교한 이중맹검연구[8)9)]와 일본에서 시행된 성인에서의 ZNS와 CBZ의 비교연구[10)] 및 소아에서의 ZNS와 VPA의 비교연구를[11)] 들을수 있다. 미국과 유럽의 이중맹검 연구에서 관찰된 항경련 효과는 발작빈도의 감소율이 ZNS투여군에서는 각각 30.1%와 27.2%이었으며 위약군에서는 각각 0.3%와 3.9%로써 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었다. 일본에서의 연구들도 ZNS와 CBZ 또는 ZNS와 VPA간의 효과와 부작용의 정도가 서로 동등한 것으로 보고하므로서 ZNS의 우수한 항경련 효과가 입증되었다. 그러나 이 모든 연구들은 ZNS의 병용투여시에 관찰되는 효과와 안전성에 대한 검색으로서 일차적 단독 약물요법으로서 시행된 ZNS에 대한 임상연구는 아직 발표된 바 없다.

우리나라에서는 1992년에 ZNS의 발매가 허가되었으며 이에 대한 여러편의 소규모 임상연구들이 발표되어[12-14)] ZNS의 우수한 효과를 보고하였으며 발매이후에도 생명에 지장을 줄만한 위험한 부작용은 아직 보고된바 없기 때문에 ZNS는 안전성이 매우 높은 약제로 생각되고 있다. 이러한 실제 임상에서의 경험과 ZNS의 광범위한 항경련 효과를 고려할 때에 ZNS는 병용투여 약제의 기능뿐만 아니라 일차약물로써의 효과도 우수할 것으로 기대되었기 때문에 연구자들은 한국 조니사마이드 연구회(Korean Zonisamide Study Group)를 조직하여 새로이 진단된 간질환자들을 대상으로하여 일차단독약물로서의 ZNS의 효과와 안전성을 기존의 대표약물인 CBZ와 비교하는 이중 맹검 임상연구를 실시하게 되었다.

대상환자 및 연구방법

본 연구는 국내 8개의 의료기관이 참여한 다기관 연구로서 일차 단독약물요법으로서의 ZNS의 효과를 CBZ와 비교한 무작위 이중맹검 연구이다.

대상환자는 새로이 진단된 간질환자이었거나 또는 과거에 간질로 진단되었으나 항경련제의 복용을 하지 않았던 환자들로서 이들의 포함기준은 12세 이상 65세미만이며 부분성 또는 전신성 간질 증후군으로 진단된 환자들이었다. 발작의 유형은 부분성 단순운동발작(simple partial motor seizure), 부분성 복합발작(complex partial seizure)이나 전신성 대발작(primary or secondarily generalized tonic-clonic seizure)이었으며 발작의 빈도는 무작위 배정이 이루어지기 이전 6개월동안 2회이상 있으면서 그중 1회는 약물투여개시 이전 3개월동안에 발생한 경우이었다. 임신 가능한 임산부와 수유부는 제외되었다. 대상환자의 제외기준으로는 중요한 급만성질환, 진행성의 중추신경질환, 상습적 음주 또는 약물남용의 기왕력, 신결석의 기왕력이 있는 환자들이었으며, 결신발작(absence seizure), 근간대성 경련발작(myclonic seizure)이 있거나 또는 객관적인 발작의 증상이 없는 전구증상(aura)이나 부분성 감각단순발작(simple partial sensory seizure)만 있는 경우들은 제외하였다. 그 이외에 actazoleamide, triamterene, vitamine C등의 신결석을 유발시키는 약제 또는 제산제를 장기적으로 복용하는 사람들은 제외하였다.

대상환자들의 첫 방문시에 자세한 병력조사, 신체 및 신경학적 검사, 뇌파검사, 신경영상검사(CT 또는 MRI)를 실시하여 새로이 진단된 간질 또는 과거에 간질로 진단을 받았던 경우에는 항경련제를 복용한 적이 없다는 것을 확인하였으며 또한 전혈검사(CBC with platelet count), 혈

액화학검사(SMA_{12}), 소변검사(urinalysis), 심전도(EKG) 및 흉부 X-선 촬영(chest PA)을 실시하므로서 급만성 질환의 유무를 검색하였다. 연구대상환자로서의 적합성이 확인된 피험자들은 연구에 포함되는 즉시 동의서를 작성하였고 난수표를 이용한 무작위 배정방법에 의해 ZNS군과 CBZ군으로 배정되었다.

이 임상연구에서 사용한 계획서는 무작위 배정이후 처음 4주는 용량 조정기이었으며 그후 부터는 추적관찰기로 구분되었는데 대상환자들은 매 4주마다의 외래방문을 통하여 간질성 발작의 유무, 부작용의 유무 및 약물복용의 적합성(compliance)를 조사하였으며 신체 및 신경학적 검사를 실시하였다. 이 연구에서 사용된 약제는 ZNS 100 mg정과 이와 외견상 구분되지 않는 위약정(ZNS-위약), CBZ-controlled release form 200 mg정과 이와 똑같이 생긴 위약정(CBZ-위약)으로서 ZNS투여군은 ZNS정과 CBZ-위약정을 CBZ투여군은 CBZ정과 ZNS-위약정을 각각 복용토록 하였다(double-dummy method). 용량조정기에서의 목표용량은 ZNS 300 mg/day 또는 CBZ 600 mg/day로서 무작위 배정후 첫주에는 ZNS 100 mg/day와 CBZ-위약 200 mg/day 또는 CBZ 200 mg/day와 ZNS-약 100 mg/day를 2회 분복토록 하였으며 2주째부터는 ZNS 200 mg/day와 CBZ-위약 400 mg/day 또는 CBZ 400 mg/day와 ZNS-위약 200 mg/day으로 용량을 증량시켰으며 3주째부터는 ZNS 300 mg/day와 CBZ-위약 600 mg/day 또는 CBZ 600 mg/day와 ZNS-위약 300 mg/day를 2회 분복시켰다. 만일 용량조정기중에 약제에 대한 부작용이 발생하였을 경우에는 용량을 일시적으로 줄인후에 다시 서서히 증량하므로서 초기 목표용량에 도달할 수 있도록 하였으나 여의치 않았을 경우에는 초기 목표용량에 미달하는 용량을 복용토록 한 상태에서 5주째 부터 추적 관찰기에 들어 가도록 하였다.

추적 관찰기중에는 매 4주마다의 외래방문을 통하여 환자의 상태를 관찰하였으며 만일 발작의 재발이 있었을 경우에는 4주 간격으로 시험약제의 용량을 1정씩 증량하여 최대 목표 용량인 ZNS 600 mg/day 또는 CBZ 1200 mg/day에 도달할 때까지 복용하도록 하였다. 만일 그 이전의 용량에서 부작용이 발생하여 더 이상 용량을 증량 할 수 없었거나 오히려 용량을 줄인 경우에는 이를 임상적으로 복용할 수 있는 최대용량으로 간주하였다. 이 임상연구에서의 주결과변수는 24주간의 발작관해률(24-weeks terminal remission)로서 추적관찰기중에 24주간 연속으로 발작이 완전관해되는 환자들의 백분율이었으며, 최대 목표용량 또는 임상적으로 복용할 수 있는 최대 용량을 복용하는 상태에서 24주이내에 발작이 재발했을 경우에는 연구 종료되도록 하였다. 보조결과변수는 용량조정기를 마치고 나서부터 첫발작이 재발될 때까지의 기간(time to the first seizure during follow-up phase)이었다.

전혈검사, 혈액화학검사, 소변검사, 심전도 및 시험약제의 혈중농도는 용량조정기의 직후와 연구종료시에 실시하였으며 시험약제의 혈중농도는 저(ZNS<10 g/ml, CBZ <8 g/ml), 중(10 g/mlZNS<30 g/ml, 8 g/mlCBZ<12 g/ml), 고(ZNS30 g/ml, CBZ12 g/ml)로 제시하여 환자의 관리에 도움을 줄 수 있도록 하였다.

통계분석

이 임상연구의 결과 분석은 intent-to-treat analysis (ITTA)에 의해 이루어 졌으며 무작위배정이후 시험약제를 한번이라도 복용한 환자들은 모두 포함시켰다. 단 약제와 무관한 이유로써 용량조정기간중에 연구에서 제외된 환자들은 포함시키지 않았다. 무작위 배정후 첫번째 외래방문에 실패한 환자들에서는 전화통화를 이용하여 방문하지 않는 이유들을 알아보았으며 연락이 되지 않았던 경우에는 환자의 거부로 처리하였다. 통계학적 분석방법으로는 Chi-square test, Fisher's exact test와 t-test를 사용하였다.

결 과

8개 연구기관에서 선정되어 연구참여 동의서를 제출한 환자들은 모두 171명이었으며 이들은 무작위 배정방식에 따라 ZNS투여군(83명)과 CBZ투여군(88명)에 속하게 되었다. 이 중에서 첫 4주동안의 약물조정기에 연구에서 탈락된 환자수는 CBZ투여군에서는 15명이었으며, ZNS투여군에서는 16명이었는데 동의서를 제출하였으나 연구에 참여하기를 거부하여 첫 4주차 방문때에 나타나지 않는 환자가 11명이었으며(CBZ투여군 : 3명, ZNS투여군 : 8명), 대상환자 선택기준에 위반되어 제외된 경우가 5명(CBZ투여군 : 3명, ZNS투여군 : 2명)이었는데, 이들은 투약개시전 6개월동안에 전구증상만 있었거나 임상적 발작이 1회밖에 없었던 경우가 2명, 선정기준에 위배되는 간질증후군이 3명이었다. 이들 16명은 연구분석대상에서 제외되었다. 약물용량조정기에 부작용이 발생하여 조기 탈락된 환자는 13명(ZNS투여군 : 5명, CBZ투여군 : 8명)이었고 나머지 2례중 1명은 가정불화로 자살을 기도하였으며 다른 1례에서는 뇌졸중이 발생한 경우이었다.

이들 조기탈락된 31명의 환자를 제외한 140명의 환자

가 추적관찰기로 이행되었는데 이중 15명(ZNS투여군 9명, CBZ투여군 6명)이 중도탈락되었으며, 나머지 125명의 환자에서는 연구계획서에 따라 연구가 종료되었다(Fig. 1). 추적관찰기중에 탈락된 환자들의 이유는 환자가 연구에 참여할 것을 거부한 경우가 1례이었으며 부작용 때문에 약물투여를 중지한 경우가 9례, 반복적인 약물복용의 비순응으로 인해 발작이 재발된 경우가 2례이었으며 나머지 2례중 1명은 연구기간중에 이사를 감으로서 추적관찰이 안되었고 다른 1명은 뇌출혈이 발생하여 연구에서 제외된 경우이었다.

따라서 총 대상환자 171명중에서 연구개시후 약물과 관계없는 이유로 중도탈락된 환자수는 총 23례(CBZ투여군 : 10명, ZNS투여군 : 13명)이었는데 이중 7례는 약물을 복용하고 있던중에 연구에서 탈락되었기 때문에 결과분석에 포함되었다.

약물투여개시전 양군간의 인구학적 변수, 신체검사변수 및 질병관련변수들의 비교에서는, 양군간에 의미있는 차이가 관찰되지 않았다(Table 1).

1. 24주간의 발작완전관해률

ZNS투여군과 CBZ투여군에서의 약제에 대한 효과는 Table 2에 요약하였다. ZNS투여군으로 배정된 83명중에서 환자의 참여 거부와 대상환자 선정기준에 위배된 경우 및 약물과 관계없는 이유로 조기탈락된 10명을 제외한 73명중에서 추적관찰기간중에24주간 발작의 완전관해가 이루어진 환자는 모두 51명(69.9%)이었으며 이중 5명은 추적관찰기에 발작의 재발이 있어서 용량을 증가시킨 후에 24주간의 발작관해가 이루어진 경우이었다. CBZ투여군에서는 대상환자 82명중 62명(75.6%)에서 추적관찰기간중 24주간의 발작완해가 이루어졌으며 이중 6명은 추적관찰기중에 발작이 재발하여 용량을 증가시키고나서 발작의 완전관해가 이루어지게 되었다. 추적관찰기에 발작이 재발하여서 약제의 용량을 최대 목표용량(600 mg/day) 또는 임상적으로 복용할 수 있는 최대용량까지 증량시켰는데도 불구하고 발작이 재발하여 연구가 종료된 경우는 ZNS투여군에서는 8명(11.0%), CBZ군에서는 5명(6.1%)이었다. 발작의 유형에 따른 효과분석(Table 3)에서도 두약제간의 의미있는 차이는 관찰되지 않았는데, 2° GTC만 있었던 경우에서는 CBZ의 효과가 좀더 우수한 경향을 보여주었다(p=0.06).

2. 첫번째 발작까지의 기간

4주동안의 약물용량 조정기간을 마치고 추적관찰기로 이행된후에 발작이 한번이라도 발생한 례는 ZNS투여군

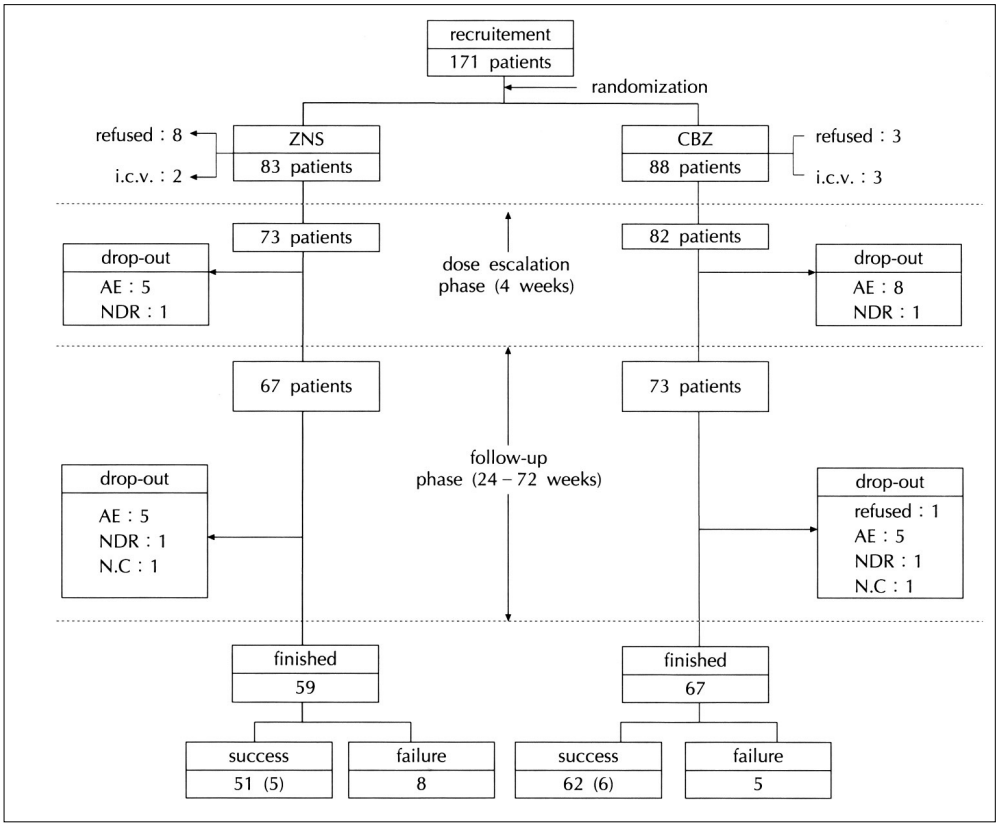

Fig. 1. Progression of the Trial.
i.c.v. : inclusion criteria violation. AE : drop-out due to adverse events. NDR : non-drug related cause, N.C : non-compliance. ( ) : number of patients achieved 24-week seizure free state after initial seizure recurrences during the follow-up phase.

에서 13명(17.8%), CBZ투여군에서도 13명(15.9%) 이었으며, 이들에서의 첫번째 발작까지의 기간은 각각 40.9±31.7일과 47.8±30.8일로써, 역시 양군간의 유의한 차이는 없었다.

3. 약제의 용량

24주간의 발작관해가 이루어진 환자들의 평균약제의 용량은 ZNS군이 302±60 mg/day CBZ군이 611±109 mg/day이었으며 이들의 혈중농도는 각각 21.4±7.9 μg/ml과 8.6±2.2 μg/ml이었다. 발작의 완전관해가 이루어지지 못하여 연구가 종료된 경우는 ZNS투여군이 8명과 CBZ투여군이 5명이었는데 이중 최대 목표용량이었던 하루 6정을 복용하고 있었던 경우는 각군에서 1명씩이었으며, 이들의 연구종료시의 평균용량은 ZNS투여군이409±32 mg/day, CBZ투여군이955±62 mg/day이었다.

안 전 성

연구기간중에 초기 목표용량(3T/D) 또는 그이하를 복용하고 있던중에 약제의 부작용이 발생하여 약제의 투여를 중지한 경우는 모두 22명(ZNS투여군 : 11명, CBZ 투여군 : 11명)이었으며 이들의 부작용은 Table 3에 제시되었다.

이 이외에도 발작이 재발되어 용량을 증량하였으나 이때에 부작용이 발생하므로서 약물투여를 중지한 경우는 ZNS투여군이 5명, CBZ투여군이 4명이었는데 이들은 발작조절 실패군으로 처리되었기 때문에 이러한 경우에서 발생한 부작용은 부작용평가에서 제외하였다.

CBZ투여군에서 발생한 심각한 부작용은 피부발진으로서 8명에서 약물중단의 사유가 되었던 반면에 ZNS투여군에서는 중추신경계 부작용이 가장 많았지만 식욕부진과 위장장애가 약물중단의 중요한 원인이었으며 신결석 때문에 약물을 중지하였던 경우는 2례이었다. 이 두명은 약물투여전 소변검사가 모두 정상이었으며, 과거 신결석의 증세가 없었기 때문에 ZNS투여로 인한 신결석으로 생각되었는데 이들 모두 초음파 쇄석술로 완쾌되었다(Table 4).

약물투여 개시후에 부작용이 관찰된 증례들은 ZNS투여군에서는 49명(67.1%), CBZ투여군에서는 44명(53.7%)이었으며 ZNS투여군에서 발생한 부작용으로는 식욕부진, 복통, 어지러움증, 체중감소, 전신피로감, 두통, 기억력장애등이 빈번하였고 CBZ투여군에서는 어지러움증, 졸음, 피부발진등이 빈번한 부작용이었다(Table 5).

약제의 투여기간에 따른 부작용에 대한 검색에서는 약물용량조정기에 부작용이 발생한 환자수가 ZNS투여군에

Table 1. Baseline characteristics of study patients included to ITTA*

Variables	Zonisamide (n=73)	Carbamazepine (n=82)	p-value+
Mean age(years)	27.7±11.7	27.0±10.9	0.71
Sex(M : F)	37 : 36	54 : 28	0.06
Body weight(kg)	61.5±11.3	60.5± 9.9	0.55
Duration of illness (months)	4.5± 7.4	5.4± 8.0	0.43
No. of seizure during Last 6 months	15.8±31.9	12.5±22.9	0.46
Interval between Last two seizures(days)	11.1±10.2	10.7± 9.5	0.84
History of CNS insults			
Febrile convulsion	10	14	0.56
Head tramma	17	12	0.17
CNS infection	2	3	0.75
Developmental delay	2	6	0.20
Family history of epilepsy	12	13	
Focal neurological signs	2	5	0.92
MRI : normal	46	53	0.32
Bnormal	24	28	0.97
EEG : normal	30	46	
Abnormal	42	36	0.07
Seizure types			
CPS only	13	9	0.51
CPS+GTC	14	13	
GTC only	45	59	
SPMS	1	2	

*ITTA : intention to treat analysis, +Fisher's exact test
CPS : complex partial seizure, GTC : generalized tonic-clonic seizure
SPMS : simple partial motor seizure

Table 2. Efficacy analysis(intent-to-treat analysis)

Variable	Zonisamide (n=73)	Carbamazepine (n=82)	p-value+
24week seizure free	51	62	0.87
(ⅰ) From the beginning	46	57	0.98
(ⅱ) After initial recurrence	5	5	
(ⅲ) Mean dose±s.d.(tab/day)	3.0± 0.6	3.1± 0.5	0.80
(ⅳ) Blood level±s.d.(g/ml)	21.4± 7.9	8.6± 2.2	-
Recurrent seizures*	13	13	0.75
(ⅰ) Interval to the first Sz(days)	40.8±31.7	47.8±30.8	0.58
(ⅱ) Mean dose±s.d(tab/day)	4.3± 0.1	4.0± 0.1	0.49

*Included patients who developed a seizure during the follow-up phase + : t-test

Table 3. Seizure free state for 24 weeks in different types of seizures

Type of Seizure	Zonisamide (n=73)	Carbamazepine (n=82)	p-value*
CPS only(n=22)	8/13(61.5%)	3/ 9(33.3%)	0.39
CPS+2°GTC(n=27)	7/14(50.0%)	8/13(61.5%)	0.55
GTC only(n=104)	35/45(77.8%)	51/59(86.4%)	0.25
SPMS only(n=2)	1/ 1(100.0%)	0/ 1(0.0%)	1.0

( ) : % of patients who achieved 24-week seizure free outcome
*Fisher's exact Test

서는 73명중 40명(54.8%)이었고 CBZ투여군에서는 82명중 38명(46.3%)이었는데 이중 부작용 때문에 약물투여를 중지하거나 약제를 감량시켰던 경우는 ZNS투여군에서 14명(19.2%), CBZ투여군에서는 15명(18.3%)이었으며, 나머지 환자들에서는 부작용의 정도가 경미하여 초기 목표용량을 그대로 유지시킨 상태에서 추적 관찰기로 이행하였다. 추적관찰기간동안에도 부작용이 관찰된 환자는 ZNS투여군에서 34명(50.0%), CBZ투여군에서는 19명(27.1%)으로 ZNS투여군에서 더 빈번하였으며(p=0.006), 이중에서 용량조정기간중에 발생한 부작용이 추적관찰기간 동안에도 지속된 경우는 ZNS투여군에서는 25명, CBZ투여군에서는 13명으로서 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었다(p=0.02). 또한 이때의 부작용 때문에 약물투여를 중지하거나 감량시킨 경우는 각각 12명(17.6%)과 6명(8.6%)이었다(Table 5).

따라서 부작용의 시기별 분석결과는 약물용량조정기간중에 발생한 부작용의 빈도(ZNS : 54.8%, CBZ : 46.3%) 및 중정도(ZNS : 19.2%, CBZ : 18.3%)는 양군간에 차이가 없었으나 추적관찰기간중에 관찰된 부작용의 빈도(ZNS : 50%, CBZ : 18.5%)와는 ZNS투여군에서 높았으며 이는 약물용량조정기간중에 발생한 부작용이 ZNS투여군에서 더 오래 지속되었기 때문이었다.

이 검사기간중에 실시한 전혈검사, 혈액화학검사, 소변검사 및 심전도등의 이상 때문에 약물투여를 중지한 경우는 없었으나 CBZ투여군에서는 경도의 백혈구 감소증이 관찰되었으며 신결석이 발생한 2명의 ZNS투여환자에서는 소변검사상 적혈구가 많이 관찰되었으나 이미 이때는 임상적으로 신결석이 발생한 이후였기 때문에 임상적 의미는 없었다.

부작용 때문에 약물투여를 중단하였거나, 약물의 용량을 감소 시킨 환자들에서는 부작용 발생 당시에 약물의 혈중농도를 측정할 수 없었기 때문에 약물 혈중 농도와 부작용간의 관계는 분석할 수 없었다.

Table 4. Adverse events which precipitated drug withdrawal

Adverse events	Zonisamide (n=11)	Carbamazepine (n=11)
Dizziness	2	2
Somnolence	0	2 (1)
Anorexia	4 (3)	
Insomnia	1	
Headache	2	3
Abnormal thinking	3 (1)	
Memory impairment	1	
Irritability	1	
Nausea/vomiting	1 (1)	1 (1)
Abdominal pain	2 (2)	
Indigestion	1 (1)	
Constipation	1	
Amblyopia	0	1
Rash	1 (1)	8 (8)
Alopecia	0	1
ympadenopathy	0	1
Renal stone	2 (2)	
Weight loss	3	
Seizure increase		1 (1)

( ) number of the adverse events which were the major cause of drug withdrawl

Table 5. Adverse events developed in more than 5% of the study patients

Adverse events	Zonisamide (n=72)	Carbamazepine (n=81)	p-value
Dizziness	12 (16.4%)	18 (22.0%)	0.39 ①
Somnolence	6 (8.2%)	16 (19.5%)	0.04 ①
Anorexia	22 (30.1%)	2 (2.4%)	0.001 ②
Headache	10 (13.7%)	8 (9.8%)	0.44 ①
Abnormal thinking	6 (8.2%)	1 (1.2%)	0.05 ②
Memory impairment	8 (11.0%)	3 (3.7%)	0.08 ②
Nausea/vomiting	7 (9.6%)	3 (3.7%)	0.19 ②
Abdominal discomfort	12 (16.4%)	2 (2.4%)	0.002 ②
Indigestion	5 (6.8%)	0 (0.0%)	0.02 ②
Amblyopia	4 (5.5%)	4 (4.9%)	1.00 ②
Rash	3 (4.2%)	10 (12.2%)	0.07 ①
Weight loss	11 (15.1%)	0 (0.0%)	0.001 ②
Fatigability	11 (15.1%)	6 (7.3%)	0.12 ①

Fisher's exact test : ②, X^2-test : ①

고 찰

이 연구는 새로운 항경련제인 ZNS와 기존의 약제중에서 가장 널리 사용되고 있는 CBZ의 효과와 안전성을 처음으로 치료받는 환자들에서 이중맹검 연구방식을 통해서 비교한 최초의 연구이며, 새로운 항경련제들중에서는 LTG에 이어[15)16)] 두번째로 시행된 기존 약제와의 이중맹검 비교 연구라고 할 수 있다. 다른 새로운 항경련제들중에서는 VG과 CBZ의 비교가 open - trial의 형태로 시행되었으며,[17)] GBP와 CBZ의 비교연구는 현재 결과를 분석중에 있으며, TPM의 경우에는 현재 임상연구가 진행중에 있다.

본 연구의 특징은 그 연구형태가 기존의 연구와는 달리 실제 임상에서 행해지는 진료형태를 도입한 임상연구(pragmatic clinical trial)로서, 약물조정기간중에 초기목표용량(initial target dose)에 도달하고 그 이후 부터는 추적관찰기로 이행하여 발작이 재발할 경우에는 약제의 용량을 임상적으로 복용할 수 있는 최대용량까지 또는 현재 일반적으로 통용되고 있는 최대목표용량까지 증량시킨후에

Table 6. Occurrence and management of adverse events during the trial[a]

	Dose escalation phase			Follow-up phase			Entire period		
	ZNS (n=73)	CBZ (n=82)	p-value	ZNS (n=68)	CBZ (n=70)	p-value	ZNS (n=73)	CBZ (n=82)	p-value
No of patients	40(54.8%)	38(46.3%)	0.29	34(50.0 %)	19(27.1 %)	0.006	49(67.1%)	44(53.7%)	0.09
Management									
D/C*	5(6.8%)	8(9.8%)	0.52	6(8.8 %)	3(4.3 %)	0.28	11(15.1%)	11(13.4%)	0.77
Dose reduction	9(12.3%)	7(8.5%)	0.44	6(8.8 %)	3(4.3 %)	0.28	15(20.5%)	8(9.8%)	0.06
None	26(35.6%)	23(28.0%)	0.31	22(32.4 %)	13(18.61%)	0.06	27(37.0%)	25(30.5%)	0.40
AE during follow Up phase									
De novo+				9(13.24%)	6(8.57%)	0.38			
Continuous++				25(36.76%)	13(18.57%)	0.02			

X^2-test, a : excluded adverse events which developed after increase of study drugs due to recurrent seizures, * : discontinue the study drug, + : patients who developed adverse events during follow-up phase, ++ : patients who developed adverse events during dose escalation phase and follow-up phase

약제의 효과를 판정하는 형태로 이루어 졌다. 따라서 이연구는 다른 기존의 연구보다도 훨씬 더 실제의 외래진료형태에 근접한 연구방법이며 임상가들에게 좀더 현실성있는 결과를 제시하였다고 할 수 있다.

이 연구에서 관찰된 약제의 효과는 24주간의 발작완전관해률이 ZNS투여군에서 69.9%, CBZ투여군에서 75.6%로서 차이가 없었으며 추적관찰기에 발생한 첫번째 발작까지의 기간도 서로 비슷하므로서 ZNS와 CBZ의 항경련효과는 동등한 것으로 나타났으며 이러한 효과는 발작의 유형 및 간질증후군에 대한 효과분석에서도 차이가 없었다.

약제의 안전성에 대한 분석에서는 부작용의 발현률이 ZNS투여군과 CBZ투여군에서 각각 67.1%와 53.7%로서 ZNS투여군에서 약간 높은 것으로 관찰되었으나 통계적 유의성은 없었으며 약제의 부작용 때문에 중도 탈락된 증례의 수도 양군에서 각각 11명씩으로서 약제의 안전성에 대한 분석에서도 두 약제는 서로 동등하였다. 그러나 부작용의 종류와 발생하는 양상에 대한 분석에서는 두약제간의 차이점이 관찰되었는데, ZNS투여군에서는 식욕부진(30.1%)이 가장 많았으며 어지러움증(16.4%), 복통(16.4%), 체중감소(15.1%), 전신위약감(15.1%), 두통(13.7%), 기억력감퇴(11.0%), 오심/구토(9.6%), 졸음(8.2%), 사고장애(8.2%), 소화불량(6.8%), 약시(5.5%) 등이 피험자의 5%이상에서 관찰되었으며 CBZ투여군에서는 어지러움증(22.2%)이 가장 많았고 졸음(19.8%), 피부발진(12.3%), 두통(9.9%), 전신위약감(7.4%)이 중요한 부작용이었다. 특히 피부발진은 가장 중요한 약물중단의 원인이었는데 이는 Brodie 등[15]의 연구와 일치하였다. 또한 ZNS투여군에서는 약물조정기에 발생했던 부작용이 추적관찰기중에도 상당기간 지속되는 반면에 CBZ투여군에서는 대부분의 부작용이 약물조정기에 발생하고 추적관찰기에 접어들면서 호전되는 것을 알수 있었다. 이러한 관점에서 부작용의 정도는 CBZ보다 ZNS가 더 심한것으로 고려될 수 있으며 또한 이 임상연구에서 관찰된 특기할만한 부작용으로는 ZNS투여군에서 신결석이 2례에서 발생한 것을 지적할 수 있다. 일반적으로 ZNS에의한 신결석의 발생은 유럽과 미국에서의 연구에서는 약 2.6%에 달하는 것으로 보고되었으나 일본에서의 신결석 발생율은 0.2%로서 지극히 낮은 것으로 알려져 왔다.[3] 따라서 ZNS에 의한 신결석의 발생은 인종이나 식사습관에 따라 다른 것으로 생각되어 왔는데 이번 연구에서 관찰된 신결석의 빈도(2.7%)는 ZNS에 의한 신결석의 발생이 한국인에서도 호발될 수 있다는 것을 시사하는 것으로서 향후 이에 대한 주의가 요구되는 바이다.

이 임상연구에서 관찰된 ZNS의 부작용의 종류 및 발생양상은 다른 새로운 항경련제인 TPM와 상당히 유사한 것으로 생각되었는데 이 두약제는 모두 sulfamate계통의 약물로서 미약한 carbonyl anhydrase억제작용을 가지고 있다. 최근 한국 토피라메이트연구회에서 실시한 TPM의 병용투여효과에 대한 이중맹검연구[18]에서 관찰된 부작용은 식욕부진과 복통이 각각 20.9%로서 가장 많았으며 위약과 비교하여 의미있게 관찰된 부작용으로서는 언어장애, 사고장애와 체중감소등이 있었으며 그 이외에도 어지러움증, 졸음, 오심/구토, 기억력장애등의 발생률은 이 연구에서 관찰된 결과와 유사하였다. 또한 TPM의 경우에서도, 약물조정기간이 10주이었음에도 불구하고, 유지기에 들어서면서 부작용이 발생한 경우가 23.7%에 달하였는데 이는 이 임상연구에서 관찰된 ZNS의 경우와 유사하였다. TPM의 안전성에 대한 meta-analysis[19]에서는 부작용의 약 80%가 약물투여개시 2개월이내에 발생하며 너무 급격한 약물용량증가에 의한 것으로 설명되고 있기 때문에

최근에 권유되고 있는 TPM의 사용법은 아주 소량으로 시작하여 매우 점진적인 용량증가를 강조하고 있다.

이러한 맥락에서, 이번 연구에서 관찰된 ZNS의 부작용 역시 TPM과 같은 점진적인 용량증가방법을 시행할 경우에 현저히 감소될 수 있는 가능성이 있을 것으로 추측되는데 아직까지 권유되고 있는 ZNS의 투여방법은 이 연구에서 사용했던 바와같이, 처음에는 100 mg/day로 시작해서 1 2주간격으로 100 mg/day씩 증량시켜서 최고 목표용량인 600 mg/day까지 올리는 것으로 되어있다.[3] 그러나 이러한 투여방법에 대한 이론적 근거는 아직 제시된바 없기 때문에 향후 이에 대한 임상연구나 현재까지의 연구결과들을 종합한 meta-analysis가 필요할 것으로 생각된다. 아울러서 서로 흡사한 부작용의 양상을 가진 두 약제간의 비교연구도 실제 임상에서는 꼭 필요한 연구라고 생각된다.

이번 연구결과는 새로운 항경련제인 ZNS가 처음 투여하는 단독약물요법으로서의 효과 및 안전성이 기존 약제인 CBZ와 비교하여 동등하다는 것을 제시하였으나 부작용의 양상은 두 약제간에 크게 다르다는 것을 알수 있었으며 특히 ZNS를 투여받았던 상당수의 환자에서는 용량조정기에 발생한 부작용이 유지기에도 상당기간 지속된다는 것을 알 수 있었다. 이러한 사실로서 ZNS는 CBZ가 일차약제로서 실패한 경우에 우선적으로 선택될 수 있으며 또한 현재 사용하고있는 CBZ와의 복합투여약제로서의 역할도 매우 타당한 것으로 생각된다.

• 논문접수일 : 1999년 4월 8일
• 심사통과일 : 1999년 7월 9일

■ 부록(Appendix) ■

한국조니사마이드 연구회의 참여연구자 및 연구센터는 다음과 같다.

이병인(주연구자), 김원주 : 연세의대 신경과
허 경 : 인제의대 신경과(부산)
이광수 · 김영인 : 가톨릭의대 신경과(강남)
홍승봉 · 서대원 : 성균관의대 신경과(강남)
박형국 : 순천향의대 신경과(천안)
김상호 : 동아의대 신경과(부산)
이세진 : 영남의대 신경과(대구)
정대수 : 부산의대 신경과(부산)
연구조정자 : 김윤희(RN), 연세의대 간질크리닉
통계 : 김동기, 남정모, 연세의대 의학통계학과

REFERENCES

1) Lee BI. New antiepileptic drugs: II. Clinical use. *J Kor Med Sci* 1996;11:289-304.
2) Perucca E. The new generation of antiepileptrc drugs: advantages and disadvantages. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:531-43.
3) Seino M, Ito T. Zonisamide In: Engel J, Pedley TA, eds. Epilepsy: A Comprehensive Textbook. Philadelphia: Lippincott-Raven Pub, 1997:1619-26.
4) Schauf CL. Zonisamide enhances slow-sodium inactivation in Myxicola. *Brain Res* 1987;413:185-8.
5) Suzuki S, Kawakami K, Nishimura S, Watanabe Y, Yagi K, Seino M, Miyamoto K. Zonisamide blocks T-type calcium channel in cultured neurons of rat cerebral cortex. *Epilepsy Res* 1992;12:21-7.
6) Ito T, Hori M, Yoshida K, Shimizu M. Effect of anticonvulsants on experimental cortical epilepsy induced by tungstic acid gel in rats. *Arch Int Pharmacodyn* 1979;241:287-99.
7) Henry TR, Sackellares JC. Zonisamide In: Resor Jr, Kutt H, eds. The Medical Treatment of Epilepsy. New York; Dekker, 1991:432-27.
8) Schmidt D, Jacob R, Loiseau P, *et al.* Zonisamide for add-on treatment of refractory partial epilepsy: A european double-blind trial. *Epilepsy Res* 1993;15:67-73.
9) Wilder BJ, Ramsay RE, Guterman A, *et al.* A double-blind multicenter placebo-controlled study of the efficacy and safety of zonisamide in the treatment of complex partial seizures in medically refractory patients. Internal report of Dainippon Pharmaceutical Co, Ltd:1986.
10) Seino M, Okuma T, Miyasaka M, *et al.* Efficacy evaluation of AD-810(zonisamide): double blind study comparing with carbamazepine. *J Clin Exp Med* 1988;144(4):275-91(in Japanese).
11) Oguni H, Hayashi K, Fukuyama Y, *et al.* Phase Ⅲ study of a new antiepilepic AD-810, Zonisamide, in childhood epilepsy. *Jap J Pediatr* 1988;41(2):439-50(in Japanese).
12) 김기중 · 채수안 · 고태성 · 김동욱 · 황용승. 난치성 소아 간질환자에서 Zonisamide의 효과에 대한 연구. *소아과* 1993;36(No 8):25-31.
13) 이광수 · 안재훈 · 김범생 등. 간질환자에서 Zonisamide의 효과에 대한 연구. *대한신경과학회지* 1991;9:5-12.
14) 장환일 · 윤도준 · 오동재 등. Zonisamide의 항경련효과에 관한 임상적 연구. *신경정신의학* 1992;31(No 4):15-21.
15) Brodie MJ, Richens A. UK Lamotrigine/Carbamazepine Monotherapy Trial Group Lamotrigine versus carbamazepine: a double blind comparative study in newly diagnosed epilepsy. *Lancet* 1995;345:476-9.
16) Steiner TJ, Silviera C, Yuen AWC. Comparison of lamotrigine (Lamictal) and phenytoin montherapy in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 1994;35(suppl 7):S61.
17) Klviinen R, aiki, Saukkonen AM, *et al.* Vigabatrin vs carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. *Arch Neurol* 1995;52:989-96.
18) 한국 토피라메이트 연구회. 난치성 부분성 간질환자에서의 토피라메이트의 병용투여효과: 위약을 이용한 이중맹검 연구. *대한신경과학회지* 1998;16:809-19.
19) Shorvon SD. Safety of topiramate: Adverse event and relationships to dosing. *Epilepsia* 1996;37(supp12):18-22.